

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-127788

(43)Date of publication of application : 30.05.1991

(51)Int.Cl.

C07D401/04

(21)Application number : 01-267522

(71)Applicant : DAICEL CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 13.10.1989

(72)Inventor : MURAI YOSHIYUKI
TAKASE ICHIRO

(54) NEW METHOD FOR PURIFYING 2,4-DIAMINO-6-(1-PIPERIDINTYL)-PYRIMIDINE-3-OXIDE

(57)Abstract:

PURPOSE: To remarkably reduce a danger of ignition and explosion, facilitate removal of insoluble substances and newly purify the subject oxide useful as a hair growth agent, etc., on an industrial scale by dissolving the subject in an aqueous solution of a mineral or organic acid and then adding an alkali thereto.

CONSTITUTION: (A) 2,4-Diamino-6-(1-piperidinyI)-pyrimidine-3-oxide is dissolved in an aqueous solution of (B) a mineral acid or (C) an organic acid and (D) an alkali is then added thereto to purify the objective oxide. Furthermore, one selected from formic, acetic and propionic acids or a mixture of one or more thereof is preferably used as the component (C).

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-127788

⑤ Int. Cl.⁵
C 07 D 401/04

識別記号 庁内整理番号
7451-4C

⑬ 公開 平成3年(1991)5月30日

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全4頁)

⑭ 発明の名称 2, 4 - ジアミノ - 6 - (1 - ピペリジニル) - ピリミジン - 3 -
オキサイドの新規な精製方法

⑯ 特 願 平1-267522

⑰ 出 願 平1(1989)10月13日

⑱ 発 明 者 村 井 良 行 兵庫県姫路市余部区上余部500
⑲ 発 明 者 高 瀬 一 郎 新潟県新井市諏訪町2-1-14
⑳ 出 願 人 ダイセル化学工業株式 大阪府堺市鉄砲町1番地
会社

明 細 書

1. 発明の名称

2,4-ジアミノ-6-(1-ピペリジニル)-ピリミジン
-3-オキサイドの新規な精製方法

2. 特許請求の範囲

1. 2,4-ジアミノ-6-(1-ピペリジニル)-ピリミジン-
3-オキサイドを鉱酸または有機酸の水溶液に溶解
させてから、アルカリを添加することを特徴とす
る2,4-ジアミノ-6-(1-ピペリジニル)-ピリミジン-3-
オキサイドの新規な精製方法。

2. 有機酸としてギ酸、酢酸、プロピオン酸の中
から選択される1種または1種以上の混合物を用い
る第1項記載の新規な精製方法。

3. 2,4-ジアミノ-6-(1-ピペリジニル)-ピリミジン-
3-オキサイドを炭素数10以下のアミドまたは炭素
数10以下のスルホキシドと水との混合溶媒から再
結晶することを特徴とする2,4-ジアミノ-6-(1-ピ
ペリジニル)-ピリミジン-3-オキサイドの新規な精製
方法。

4. アミドとしてジメチルホルムアミド、ジメチ
ルアセトアミドの中から選択される1種または1種
以上の混合物を用いる第3項記載の新規な精製方
法。

3. 発明の詳細な説明
(産業上の利用分野)

この発明は2,4-ジアミノ-6-(1-ピペリジニル)-ピ
リミジン-3-オキサイドの新規な精製方法に関する
ものである。

2,4-ジアミノ-6-(1-ピペリジニル)-ピリミジン-3-
オキサイド[ミノキシジル(MINOXIDIL)]は育毛剤
や高血圧治療薬として有用な化合物である。

(従来技術)

2,4-ジアミノ-6-(1-ピペリジニル)-ピリミジン-3-
オキサイドの精製方法としては、沸騰アセトニ
トリルにより抽出あるいは再結晶したり(例えば、
特公昭55-1259やES8604924)、メタノールとアセ
トニトリルの混合溶媒から再結晶したり(例え
ば、特公昭60-39670)、水から再結晶したり(例え
ば、EP259218)、エタノールと水の混合溶媒から

再結晶したり(例えば、ES8604726)、水やベンゼン、トルエンなどの有機溶媒により洗浄したり(例えば、特開昭63-96175や特開昭55-59172)する方法が知られている。

(発明が解決しようとする課題)

しかしながら、これらの従来法にはそれぞれ以下のような問題点がある。

沸騰アセトニトリルにより抽出あるいは再結晶したり、メタノールとアセトニトリルの混合溶媒から再結晶したり、エタノールと水の混合溶媒から再結晶したりする場合の共通の問題点としては、使用する溶媒の引火爆発の危険性に注意する必要があることがある。

また、沸騰アセトニトリルにより抽出あるいは再結晶する場合には、3.5gの2,4-ジアミノ-6-(1-ビペリジニル)-ピリミジン-3-オキサイドを得るために800mlものアセトニトリルを使用しているため製造能力が低いという問題点もある。

水から再結晶する場合も2,4-ジアミノ-6-(1-ビペリジニル)-ピリミジン-3-オキサイドの60倍重量の

水が必要であり、製造能力が低いという問題点がある。

エタノールと水の混合溶媒から再結晶する場合の問題点としては、昇温時と冷却時の溶解度の差が小さく、収率が低いことがある。

水やベンゼン、トルエンなどの有機溶媒により洗浄することにより精製する場合の問題点としては、無機物などの不溶物の除去が十分にできないことがある。

(課題を解決するための手段)

本発明者らはこれらの問題点を解決する2,4-ジアミノ-6-(1-ビペリジニル)-ピリミジン-3-オキサイドの新規な精製方法について鋭意検討した。

その結果、2,4-ジアミノ-6-(1-ビペリジニル)-ピリミジン-3-オキサイドを鉱酸または有機酸の水溶液に溶解させてから、アルカリを添加することにより精製する新規な精製方法および、2,4-ジアミノ-6-(1-ビペリジニル)-ピリミジン-3-オキサイドを炭素数10以下のアミドまたは炭素数10以下のスルホキシドと水との混合溶媒から再結晶することに

- 3 -

より精製する新規な精製方法を見出し課題を解決することができた。

2,4-ジアミノ-6-(1-ビペリジニル)-ピリミジン-3-オキサイドは公知の方法により製造される。

例えば、2,4-ジアミノ-6-クロロピリミジン-3-オキサイドをビペリジンと反応させることにより(例えば、特公昭55-1259)、2,4-ジアミノ-6-(2,4-ジクロロフェノキシ)-ピリミジン-3-オキサイドをビペリジンと反応させることにより(例えば、特公昭45-25507)、あるいは2,4-ジアミノ-6-(p-トルエンスルホンオキシ)-ピリミジン-3-オキサイドをビペリジンと反応させることにより(例えば、特開昭55-59172や特開昭63-96175など)製造される。

また、3-シアノイミノ-3-ビペリジノプロピオニトリルとヒドロキシルアミンとの反応により(例えば、特公昭60-39670)製造される。

精製に使用される鉱酸の種類については特に限定しないが、入手の容易さや価格などの点から塩

酸、硫酸、リン酸などが適当である。これらの混合物でも良い。

精製に使用される有機酸の種類については特に限定しないが、入手の容易さや価格などの点からギ酸、酢酸、プロピオン酸などが適当である。これらの混合物でも良い。

鉱酸や有機酸の量については特に限定しないが、通常2,4-ジアミノ-6-(1-ビペリジニル)-ピリミジン-3-オキサイドの0.2~20モル倍量が、好ましくは0.8~5モル倍量が使用される。

精製に使用されるアルカリの種類については特に限定しないが、入手の容易さや価格などの点からアンモニア水、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどが使用される。これらの混合物でも良い。

添加時のアルカリの形態としては水溶液でも固体でも良く特に限定しないが、操作性の点から水溶液が好ましい。

精製に使用されるアルカリの量については特に限定しないが、精製効果の点から、最終pHが

- 4 -

- 5 -

- 6 -

3~10になるまで、好ましくは最終pHが4~6になるまで添加される。

精製に使用される水の量については特に限定しないが、通常2,4-ジアミノ-6-(1-ピベリジニル)-ピリミジン-3-オキサイドの0.5~50倍量が、好ましくは2~20倍量が使用される。

2,4-ジアミノ-6-(1-ピベリジニル)-ピリミジン-3-オキサイドを鉱酸または有機酸の水溶液に溶解させる時の温度については特に限定しないが、通常0~150°Cが、好ましくは10~80°Cが採用される。

アルカリを添加する時の温度については特に限定しないが、通常0~150°Cが、好ましくは10~100°Cが採用される。

アルカリを添加する前に活性炭処理などの精製操作をすることもできる。

また、不溶物の除去のためにアルカリを添加する前にろ過するのが好ましい。

2,4-ジアミノ-6-(1-ピベリジニル)-ピリミジン-3-オキサイドを炭素数10以下のアミドまたは炭素数10以下のスルホキシドと水との混合溶媒から再結

晶する時に使用する炭素数10以下のアミドまたは炭素数10以下のスルホキシドの例としては、入手の容易さや価格などの点からジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドやジメチルスルホキシドなどがあげられる。これらの混合物でも良い。

炭素数10以下のアミドまたは炭素数10以下のスルホキシドと水との重量比については特に限定しないが、通常炭素数10以下のアミドまたは炭素数10以下のスルホキシド/水比が1/100~10/1、好ましくは1/20~1/1で操作される。

炭素数10以下のアミドまたは炭素数10以下のスルホキシドと水との混合溶媒の量については特に限定しないが、通常2,4-ジアミノ-6-(1-ピベリジニル)-ピリミジン-3-オキサイドの0.5~50倍量が、好ましくは2~20倍量が使用される。

再結晶時の温度については特に限定しないが、通常0~150°Cが、好ましくは10~110°Cが採用される。

冷却して晶析させる前に活性炭処理などの精製操作をすることもできる。

- 7 -

また、不溶物の除去のために冷却して晶析させる前にろ過するのが好ましい。

(発明の効果)

本発明においては2,4-ジアミノ-6-(1-ピベリジニル)-ピリミジン-3-オキサイドの精製において、アセトニトリル、メタノール、エタノールなどの引火点の低い有機溶媒を使用する時に比べて、引火爆発の危険性が大幅に減少した。

また、水やベンゼン、トルエンなどの有機溶媒により洗浄することにより精製する時に比べて、無機物などの不溶物の除去が容易にできるようになった。

また、アセトニトリルや水から再結晶する時と比較して精製時の能力が向上した。

炭素数10以下のアミドまたは炭素数10以下のスルホキシドと水との混合溶媒から再結晶する場合には、エタノールと水の混合溶媒からの再結晶に比べて昇温時と冷却時の溶解度差が大きいので収率が向上した。

- 8 -

また、再結晶により精製する場合には活性炭処理後のろ過時に温度低下に伴うロスがしやすいのに対し、鉱酸または有機酸の水溶液に溶解させてからアルカリを添加することにより精製する方法では、活性炭処理後のろ過時のロスが少なくなった。

このため工業的規模での2,4-ジアミノ-6-クロロピリミジン-3-オキサイドの精製が容易になった。本特許を実施例を用いてさらに詳細に説明する。

(実施例)

実施例 1

2,4-ジアミノ-6-クロロピリミジン-3-オキサイド 240.9g(純度:87%,1.3mol)、水2400gにピベリジン 383gを添加し還流下で1.5時間反応させた。室温まで冷却後ろ過し、水600gで洗浄した。得られた結晶を乾燥し、2,4-ジアミノ-6-(1-ピベリジニル)-ピリミジン-3-オキサイドの微黄色粗結晶255.6gを得た。得られた粗結晶の融点は255~257°C(分解)であった。

- 9 -

- 10 -

得られた粗結晶60gに水600g、酢酸60gを添加し、40°Cまで昇温後活性炭処理した。活性炭をろ過後、60°Cで28%アンモニア水45gを添加した。室温まで冷却後ろ過し、純水で洗浄した。得られた結晶を乾燥し、白色の2,4-ジアミノ-6-(1-ピペリジニル)-ピリミジン-3-オキサイド53g(一貫収率:82%)を得た。精製品の融点は260~262°C(分解)であった。

実施例2

実施例1で得た2,4-ジアミノ-6-(1-ピペリジニル)-ピリミジン-3-オキサイドの粗結晶5gにジメチルアセトアミドと水の混合溶媒(ジメチルアセトアミド/水=1/4(重量比))60gを添加し、還流下で活性炭処理してから活性炭をろ過後した。室温まで冷却後ろ過し純水で洗浄した。得られた結晶を乾燥し、白色の2,4-ジアミノ-6-(1-ピペリジニル)-ピリミジン-3-オキサイド3.7g(一貫収率:69%)を得た。精製品の融点は260~261°C(分解)であった。